

Contribución Especial

Epilepsia y neurotransmisión inhibitoria: el papel del gaba en el equilibrio neuronal y la excitabilidad cerebral

Epilepsy and inhibitory neurotransmission: the role of gaba in neuronal balance and brain excitability

Washington Alfonso Trujillo-Ulloa^{1,2,a}; Ximena Alejandra Angeles Pumayalla^{3,b}; Rosario Mercedes Angulo Inocente^{3,b}; Sthefany Milagros Berrocal Inocente^{3,b}; Caroline Alexandra Blas de la Cruz^{3,b}

Filiación:

1. Hospital III de EsSalud. Chimbote, Perú.
2. Universidad César Vallejo, Escuela de Posgrado, Trujillo, Perú
3. Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú.
 - a. Doctor en Medicina; doctorando; médico especialista en medicina intensiva.
 - b. Estudiante de medicina humana

Correspondencia: Caroline Alexandra Blas de la Cruz; blascaroline01@gmail.com

ID ORCID de los autores

Washington Alfonso Trujillo-Ulloa
Ximena Alejandra Angeles Pumayalla
Rosario Mercedes Angulo Inocente
Sthefany Milagros Berrocal Inocente
Caroline Alexandra Blas de la Cruz

<https://orcid.org/0000-0002-8315-9943>

<https://orcid.org/0009-0006-7609-0163>

<https://orcid.org/0009-0005-2522-6449>

<https://orcid.org/0009-0001-2405-5677>

<https://orcid.org/0009-0006-0589-579X>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, Metodología, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 08-12-2025.

Aceptado: 15-02-2026.

Publicado: 31-03-2026.

RESUMEN

El dolor neuropático diabético y la epilepsia comparten como mecanismo central la disfunción de la excitabilidad neuronal, determinada por alteraciones en la neurotransmisión y en los canales iónicos. En la epilepsia, el ácido γ -aminobutírico (GABA) desempeña un papel clave como principal neurotransmisor inhibitorio, regulando el equilibrio excitación-inhibición mediante receptores GABAA y GABAB. Sin embargo, durante la epileptogénesis se producen alteraciones en la síntesis, liberación, recaptación y función del GABA, así como en el gradiente intracelular de Cl^- regulado por KCC2 y NKCC1, lo que puede transformar su efecto de inhibidor a despolarizante. Además, la disfunción de interneuronas GABAérgicas y de células gliales contribuye a la hiperexcitabilidad y sincronización neuronal patológica. Estos cambios favorecen la generación y propagación de crisis epilépticas. La comprensión de estos mecanismos permite identificar nuevas dianas terapéuticas, incluyendo la modulación de receptores GABAérgicos y transportadores iónicos, especialmente en epilepsias farmacorresistentes.

Palabras clave: Epilepsia; Ácido gamma-aminobutírico; Neurotransmisión; Excitabilidad neuronal; Canales iónicos. (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Diabetic neuropathic pain and epilepsy share a common pathophysiological basis involving altered neuronal excitability driven by ion channel dysfunction and impaired neurotransmission. In epilepsy, γ -aminobutyric acid (GABA) plays a central role as the primary inhibitory neurotransmitter, maintaining the excitation-inhibition balance through GABA_A and GABA_B receptors. During epileptogenesis, alterations in GABA synthesis, release, reuptake, and receptor function occur, alongside disruptions in intracellular chloride homeostasis regulated by KCC2 and NKCC1. These changes may shift GABAergic signaling from inhibitory to depolarizing, promoting neuronal hyperexcitability. Additionally, dysfunction of GABAergic interneurons and glial cells contributes to abnormal neuronal synchronization and seizure propagation. Together, these mechanisms facilitate the onset and maintenance of epileptic activity. A deeper understanding of these processes highlights potential therapeutic targets, including modulation of GABAergic receptors and ion transporters, particularly in drug-resistant epilepsy.

Keywords: Epilepsy; Gamma-Aminobutyric Acid; Neurotransmission; Neuronal Excitability; Ion Channels. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La actividad eléctrica cerebral depende del equilibrio dinámico entre señales excitatorias e inhibitorias que regulan la función neuronal. En este contexto, el ácido γ -aminobutírico (GABA) constituye el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central y desempeña un papel fundamental en el control de la excitabilidad neuronal. A través de la activación de sus receptores, principalmente GABAA_{AA}, induce hiperpolarización postsináptica mediante el influjo de Cl^- , limitando la generación de descargas excesivas y contribuyendo a la estabilidad de las redes neuronales (1).

La epilepsia es una de las principales patologías asociadas a la disfunción del sistema GABAérgico y se caracteriza por descargas neuronales anormales, excesivas y sincronizadas, que se manifiestan clínicamente como crisis recurrentes no provocadas (3). Alteraciones en la síntesis, liberación, recaptación o respuesta al GABA pueden comprometer la inhibición sináptica y favorecer la generación y propagación de actividad epileptiforme (2). Además, estas crisis pueden generar consecuencias neurológicas, cognitivas y

psicosociales significativas, constituyendo un problema relevante de salud pública (3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la eficacia de la neurotransmisión GABAérgica depende no solo de la integridad de sus receptores, sino también del gradiente electroquímico del Cl^- intracelular, regulado principalmente por los cotransportadores KCC2 (extrusión de Cl^-) y NKCC1 (entrada de Cl^-) (5). La disfunción de KCC2 altera este gradiente, pudiendo transformar la acción del GABA de inhibitoria a despolarizante, lo que favorece la hiperexcitabilidad neuronal y la aparición de crisis epilépticas (4).

Asimismo, el concepto de plasticidad iónica describe los cambios dinámicos en las concentraciones intracelulares de Cl^- y K^+ durante estados de alta actividad neuronal, los cuales pueden comprometer la inhibición GABAérgica y facilitar la actividad epileptiforme (6). A nivel de red, la disfunción de interneuronas GABAérgicas, particularmente las parvalbúmina-positivas (PV+), así como alteraciones en las células musgosas del giro dentado, contribuyen a la pérdida del equilibrio excitación-inhibición y a la propagación de las crisis (7).

A pesar de los avances en la comprensión de la epileptogénesis, persisten limitaciones en el conocimiento de los mecanismos neuroquímicos que subyacen a la disfunción inhibitoria, lo que se refleja en la eficacia parcial de los tratamientos actuales (4). En este sentido, profundizar en la modulación del sistema GABAérgico, especialmente en la función de KCC2, la plasticidad iónica y la dinámica de las interneuronas, representa una línea prometedora para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas,

particularmente en epilepsias farmacorresistentes (3,6).

El presente trabajo tiene como objetivo analizar el papel del GABA en la regulación de la excitabilidad neuronal, su implicancia en la fisiopatología de la epilepsia y el impacto de las alteraciones en la neurotransmisión inhibitoria sobre la estabilidad funcional cerebral, con el fin de contribuir a una comprensión integral que favorezca el desarrollo de enfoques diagnósticos y terapéuticos más precisos.

CUERPO DEL TEXTO

Antecedentes

En el estudio de Tipton y Russek (2022) (8), se analiza el control dinámico de la neurotransmisión inhibitoria en el sistema nervioso central, con énfasis en la regulación de los receptores GABAA_{AA} en la epilepsia. Los avances recientes en plasticidad inhibitoria han evidenciado una compleja red de mecanismos que regulan el tráfico intracelular, la estabilización sináptica y la localización subcelular de estos receptores. Las alteraciones en su expresión o función contribuyen al desequilibrio entre excitación e inhibición característico de la epilepsia. Asimismo, se destaca el papel de mutaciones genéticas que afectan subunidades del receptor GABAA_{AA}, asociadas a epilepsias genéticas como el síndrome de Dravet. Los autores subrayan que tecnologías emergentes, como la secuenciación unicelular, permiten caracterizar con mayor precisión la heterogeneidad funcional de las sinapsis inhibitorias, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas dirigidas (8).

Por su parte, Feng et al. (9) realizaron una revisión centrada en las variantes genéticas que afectan el metabolismo del GABA y su implicancia en la epilepsia. Identificaron genes clave involucrados en la síntesis, transporte y degradación del GABA, incluyendo *GABRA1*, *GABRA2*, *GABRB2* y *GABA-T*, asociados a encefalopatías epilépticas del desarrollo. Estas alteraciones genéticas comprometen la neurotransmisión inhibitoria, favoreciendo la hiperexcitabilidad neuronal y alteraciones neurocognitivas. El estudio destaca que terapias dirigidas a restaurar la señalización GABAérgica, como el ácido valproico (VPA), vigabatrina (VGB) y tiagabina (TGB), representan estrategias prometedoras, aunque enfatiza la necesidad de enfoques diagnósticos y terapéuticos más personalizados (9).

En un modelo experimental murino de epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal, Müller et al. (2020) (10) investigaron la relación entre la pérdida de interneuronas GABAérgicas, la inhibición tónica mediada por receptores GABAA_{AA} y la participación de astrocitos reactivos. A pesar de una marcada pérdida de interneuronas en el hipocampo, las corrientes inhibitorias tónicas se mantuvieron e incluso aumentaron en ciertas poblaciones neuronales.

Este fenómeno se asoció con una sobreproducción de GABA por astrocitos reactivos, derivada de síntesis de novo, lo que sugiere un mecanismo compensatorio para preservar la inhibición neuronal. Estos hallazgos posicionan al compartimento glial como un modulador clave de la neurotransmisión inhibitoria y como potencial diana terapéutica (10).

Asimismo, Absalom et al. (2023) (11) revisaron el impacto de variantes genéticas en subunidades del receptor GABAA_{AA} en epilepsias genéticas. Identificaron múltiples mutaciones en subunidades como $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, con efectos funcionales heterogéneos (ganancia o pérdida de función), lo que explica la variabilidad fenotípica observada. Los autores destacan la importancia de la caracterización funcional estandarizada de estas variantes, en concordancia con las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), para avanzar hacia terapias de precisión dirigidas al receptor GABAA_{AA} (11).

Finalmente, McMoneagle et al. (2023) (5) analizaron el papel del cotransportador KCC2 como diana terapéutica en epilepsia. La disfunción de KCC2 conduce a un aumento de la concentración intracelular de Cl^- , invirtiendo el efecto inhibitor del GABA y favoreciendo la excitabilidad neuronal. Los autores destacan que la modulación de KCC2, ya sea mediante activación directa o a través de vías regulatorias como WNK-SPAK/OSR1 y BDNF-TrkB, representa una estrategia prometedora. Estudios preclínicos con moduladores de KCC2 han mostrado reducción de la actividad epiléptica y restauración de la inhibición GABAérgica, lo que posiciona a este cotransportador como una diana clave en epilepsias farmacorresistentes (5).

Marco Teórico:

La excitabilidad neuronal es la capacidad de una neurona para responder a estímulos y generar potenciales de acción que se propagan a lo largo del axón, permitiendo la transmisión de información dentro de las redes nerviosas. Esta propiedad depende del potencial de membrana en reposo, del mantenimiento de gradientes iónicos transmembrana, principalmente de Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+} y de la actividad coordinada de canales iónicos dependientes de voltaje, cuya apertura o cierre modula la respuesta eléctrica celular. Los canales de sodio y potasio voltaje-dependientes constituyen el núcleo electrofisiológico del

potencial de acción, al mediar la despolarización rápida por entrada de Na^+ y la repolarización posterior por salida de K^+ .

El mantenimiento del potencial de reposo y de los gradientes iónicos requiere la acción continua de bombas y cotransportadores, entre los que destaca la Na^+/K^+ -ATPasa, responsable de extruir Na^+ e introducir K^+ a expensas de ATP. Alteraciones en la función de esta bomba o en canales de fuga de K^+ pueden modificar significativamente la cercanía de la neurona al umbral de disparo, favoreciendo estados de hiperexcitabilidad o hipoexcitabilidad. De manera complementaria, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, los canales de K^+ activados por Ca^{2+} y las corrientes de fuga contribuyen a regular la duración del potencial de acción, el período refractario y los patrones de descarga repetitiva (12).

La excitabilidad neuronal no depende exclusivamente de las propiedades intrínsecas de la membrana, sino también del contexto sináptico en el que se integra la neurona. La suma espacial y temporal de potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) e inhibitorios (PPSI) determina el estado eléctrico de la membrana y su probabilidad de alcanzar el umbral de activación. En este sentido, el equilibrio entre neurotransmisión glutamatérgica excitadora y GABAérgica inhibitoria constituye un principio fundamental para el funcionamiento cerebral normal. La ruptura de este balance favorece fenómenos de hiperexcitabilidad y sincronización patológica, característicos de la epilepsia y otros trastornos neurológicos (13).

En conjunto, la excitabilidad neuronal resulta de la interacción entre: 1) propiedades intrínsecas de membrana, 2) organización sináptica y 3) mecanismos de plasticidad dependientes de la actividad. La comprensión de estos elementos permite explicar por qué alteraciones discretas en canales de Na^+ , K^+ , transportadores de Cl^- como KCC2 o en la neurotransmisión inhibitoria pueden traducirse en crisis epilépticas recurrentes (14).

Neurotransmisión excitadora vs. neurotransmisión inhibitoria

La transmisión sináptica en el sistema nervioso central puede ser excitadora o inhibitoria, según el neurotransmisor liberado y el tipo de receptor activado en la neurona postsináptica. La neurotransmisión excitadora está mediada principalmente por el glutamato, que actúa sobre receptores ionotrópicos, AMPA, NMDA y kainato, y receptores metabotrópicos (mGluR). La activación de AMPA y kainato permite principalmente la entrada de Na^+ y genera PPSE rápidos, mientras que los receptores NMDA también permiten una entrada significativa de Ca^{2+} , regulada por un bloqueo voltaje-dependiente por Mg^{2+} , participando de manera relevante en fenómenos de plasticidad sináptica como la potenciación a largo plazo (LTP) (15).

La neurotransmisión inhibitoria, en el sistema nervioso central adulto, depende fundamentalmente del GABA, mientras que la glicina predomina en médula espinal y tronco encefálico. El GABA actúa sobre receptores ionotrópicos GABAA_{AA} y metabotrópicos GABAB_{BB}, con propiedades moleculares y funcionales distintas. La activación de los receptores GABAA_{AA} abre canales de Cl^- , generando hiperpolarización o inhibición por cortocircuito ("shunting inhibition") en neuronas maduras. Por su parte, los receptores GABAB_{BB}, acoplados a proteínas G, modulan canales de K^+ y Ca^{2+} , produciendo una inhibición más lenta y prolongada (14).

El balance excitación-inhibición (E/I) describe la relación dinámica entre actividad glutamatérgica excitadora y actividad GABAérgica inhibitoria necesaria para la estabilidad funcional de las redes neuronales. Estudios basados en espectroscopía por resonancia magnética y modelos computacionales han demostrado que las alteraciones en este equilibrio se asocian no solo con epilepsia, sino también con trastornos neuropsiquiátricos como depresión mayor y trastornos del espectro autista (16). En la epilepsia, el predominio de la excitación, la pérdida de interneuronas inhibitorias o la reducción de la eficacia GABAérgica inclinan la red hacia la hiperexcitabilidad y la sincronización paroxística. Por tanto, la comparación entre neurotransmisión excitadora e inhibitoria debe entenderse en términos funcionales y de red: la actividad cerebral normal depende de una regulación fina y dinámica de ambas. Cuando la excitación predomina o la inhibición falla por alteraciones en receptores, síntesis, recaptación o transporte iónico, se establece un estado inestable que favorece la génesis y propagación de crisis epilépticas.

El sistema GABAérgico

Síntesis y metabolismo del GABA

El GABA se sintetiza a partir del glutamato mediante la acción del enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que cataliza la descarboxilación irreversible del glutamato. Existen dos isoformas principales, GAD65 y GAD67, que difieren en su localización subcelular y en su contribución funcional: GAD65 participa preferentemente en la síntesis del GABA destinado a la liberación sináptica, mientras que GAD67 contribuye al mantenimiento del pool citoplásmico basal. La actividad de GAD constituye el paso limitante de la síntesis de GABA y está regulada por mecanismos como fosforilación, disponibilidad de piridoxal-fosfato y concentración intracelular de glutamato (17).

Una vez liberado en la hendidura sináptica, el GABA es retirado principalmente por recaptación a través de transportadores específicos expresados en neuronas y astrocitos, entre ellos GAT-1 y GAT-3, lo que limita la duración de la señal inhibitoria. El GABA recaptado puede reutilizarse o degradarse

mediante GABA-transaminasa (GABA-T), que lo convierte en succinato semialdehído y glutamato. Este proceso forma parte del ciclo glutamato/GABA-glutamina entre neuronas y astrocitos, esencial para acoplar la neurotransmisión inhibitoria con el metabolismo energético cerebral y la función glial (14).

Receptores GABA-A, GABA-B y GABA-C

Los efectos biológicos del GABA están mediados por tres tipos de receptores. Los receptores GABAA_{AA} son canales iónicos de Cl⁻ pertenecientes a la familia de receptores cys-loop. Están formados por pentámeros compuestos por distintas subunidades — α , β , γ , δ , ρ , entre otras— cuya combinación determina sus propiedades electrofisiológicas, cinéticas y farmacológicas. La gran heterogeneidad de estas subunidades permite la formación de múltiples subtipos de receptores con funciones específicas según su localización sináptica o extrasináptica (18).

Los receptores GABAB_{BB} son metabotrópicos, están acoplados a proteínas G y se organizan como heterodímeros GABA-B1/GABA-B2. Su activación induce apertura de canales de K⁺ tipo GIRK e inhibición de canales de Ca²⁺ tipo N y P/Q, generando hiperpolarización lenta y disminución de la liberación de neurotransmisores en terminales presinápticas. De esta manera, ejercen una inhibición prolongada tanto a nivel presináptico como postsináptico, modulando la eficacia sináptica y la sincronización de redes neuronales (19).

El tercer grupo, históricamente denominado GABAC_{CC}, corresponde a receptores formados predominantemente por subunidades ρ . Aunque hoy suelen considerarse una variante funcional de GABAA_{AA}, presentan cinéticas más lentas, farmacología distintiva y una distribución prominente en retina, donde participan en formas especializadas de inhibición visual y sensorial (19).

Mecanismos de inhibición sináptica

La inhibición sináptica mediada por GABA puede clasificarse en inhibición fásica e inhibición tónica. La inhibición fásica depende de la activación transitoria de receptores GABAA_{AA} sinápticos tras pulsos breves de liberación de GABA, y limita la respuesta inmediata a entradas excitadoras específicas. La inhibición tónica, en cambio, es mediada por receptores extrasinápticos de alta afinidad que detectan concentraciones basales de GABA en el espacio extracelular y regulan de manera sostenida la excitabilidad global de la neurona, el ruido de la red y la probabilidad de disparo (18).

La eficacia de la inhibición GABAérgica depende críticamente del gradiente transmembrana de Cl⁻. En neuronas maduras, el cotransportador KCC2 mantiene baja la concentración intracelular de Cl⁻, permitiendo que la apertura de canales GABAA_{AA} genere entrada de Cl⁻ e hiperpolarización o

inhibición por derivación (“shunting”). Cuando KCC2 disminuye o aumenta la actividad de NKCC1, el potencial de equilibrio del Cl⁻ se desplaza hacia valores más positivos, y el GABA puede adquirir un efecto despolarizante, favoreciendo hiperexcitabilidad y propagación de crisis epilépticas (14,20).

Además de la inhibición postsináptica, los receptores GABAB_{BB} presinápticos reducen la liberación de glutamato en sinapsis excitadoras. Sin embargo, la dinámica de red es compleja, ya que la inhibición de interneuronas inhibitorias también puede producir efectos desinhibitorios, modificando de forma no lineal la excitabilidad de los circuitos (21).

Concepto de equilibrio excitación-inhibición en el cerebro

El equilibrio entre excitación e inhibición (E/I) constituye uno de los principios fundamentales de la organización funcional del sistema nervioso. Este balance regula tanto la intensidad como la distribución espacial y temporal de la actividad eléctrica en los circuitos neuronales, evitando la hiperactividad descontrolada o la supresión excesiva de las respuestas. Más que un estado fijo, el balance E/I representa un mecanismo dinámico que permite al cerebro adaptar su actividad al contexto, a la demanda funcional y al tipo de información procesada. Este principio sustenta funciones esenciales como percepción, cognición, integración sensorial y comportamiento adaptativo (22).

El balance E/I depende de la interacción coordinada entre neuronas excitadoras e inhibitorias, así como de las propiedades intrínsecas que determinan su respuesta. Las interneuronas GABAérgicas regulan el flujo de información y controlan la sincronía entre poblaciones neuronales, mientras que la homeostasis del Cl⁻, la plasticidad sináptica y la modulación de canales iónicos determinan la intensidad y duración de las señales excitadoras e inhibitorias. Por ello, el equilibrio E/I debe entenderse como el resultado de la interacción entre factores celulares, sinápticos, iónicos y de red.

Este equilibrio también depende de elementos estructurales, como la densidad y distribución de conexiones sinápticas, la organización laminar cortical, la diversidad de interneuronas y la fuerza relativa de sinapsis excitadoras e inhibitorias. Estas características confieren a cada región cerebral un perfil propio de excitabilidad. Así, algunas áreas sensoriales muestran un balance más estable y predecible, mientras que regiones asociativas requieren mayor flexibilidad funcional para sostener procesos complejos como planificación y toma de decisiones (22). La relevancia clínica del balance E/I radica en que su alteración favorece patrones disfuncionales de actividad, como la sincronización anómala observada en epilepsia y

otros trastornos del neurodesarrollo y la neuropsiquiatría (22).

Definición y fisiopatología de la epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, acompañada de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. No se limita a la ocurrencia aislada de una crisis, sino que implica una alteración persistente de los mecanismos que regulan la excitabilidad y sincronización neuronal. En este sentido, puede definirse como una condición en la que existe un incremento sostenido en la probabilidad de recurrencia de crisis epilépticas, reflejando una desviación estable del funcionamiento fisiológico de las redes cerebrales (23).

La epilepsia debe entenderse como una enfermedad de redes neuronales. La actividad patológica no proviene exclusivamente de un foco aislado, sino de la interacción entre múltiples nodos anómalos dentro de circuitos distribuidos. Este enfoque explica la rápida propagación de las crisis y la participación de regiones que, aunque no inicien la descarga ictal, contribuyen a su mantenimiento, modulación o amplificación. En consecuencia, la fisiopatología de la epilepsia incluye tanto alteraciones celulares locales como cambios globales en la conectividad estructural y funcional (23).

Tipos de crisis epilépticas

La clasificación actual de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) organiza las crisis epilépticas según su inicio y patrón de propagación. Se reconocen tres grandes grupos: crisis focales, crisis generalizadas y crisis de inicio desconocido. Las crisis focales se originan en una región circunscrita de un hemisferio cerebral y pueden manifestarse con síntomas motores, sensitivos, autonómicos o alteraciones del nivel de conciencia, según el área comprometida. Las crisis generalizadas, en cambio, involucran redes bilaterales desde su inicio y producen manifestaciones como crisis tónico-clónicas, ausencias o crisis mioclónicas. Cuando no puede determinarse con precisión el origen de la actividad ictal, se clasifican como de inicio desconocido (23). Esta clasificación no solo tiene valor descriptivo, sino que refleja distintos patrones de organización y disfunción de las redes neuronales.

Alteraciones celulares y sinápticas implicadas

La estabilidad de las redes neuronales en la epilepsia depende en gran medida de la interacción entre neurotransmisión excitadora e inhibitoria, particularmente de la eficacia de los mecanismos GABAérgicos (24). Cuando este equilibrio se altera, la corteza adquiere una tendencia a generar descargas sincronizadas, sostenidas e inestables. Estudios en tejido neocortical humano han demostrado que esta desregulación no obedece únicamente a una pérdida de inhibición, sino

también a una reorganización profunda de los circuitos excitadores.

Entre estas modificaciones destaca la potenciación anómala de la transmisión glutamatérgica, con incremento de contactos excitatorios y plasticidad sináptica maladaptativa que favorece la activación simultánea de poblaciones neuronales (24). En paralelo, las interneuronas inhibitorias pueden volverse insuficientes o funcionalmente desorganizadas, incapaces de compensar la carga excitadora aumentada. Las neuronas piramidales muestran patrones de descarga más robustos y una participación mayor en eventos de sincronización espontánea, lo que refuerza la inestabilidad de la red.

Además, cambios en la respuesta a antagonistas glutamatérgicos sugieren que las conexiones excitadoras adquieren un papel dominante en el mantenimiento de la actividad recurrente. Así, aun cuando la neurotransmisión GABAérgica se conserve parcialmente, puede resultar insuficiente para controlar la intensidad y organización espacial de la excitación cortical. En conjunto, estas alteraciones celulares y sinápticas configuran un entorno propicio para la generación y propagación de actividad epileptiforme (24).

Papel del GABA en la epilepsia

En la epilepsia, el sistema GABAérgico no siempre actúa exclusivamente como un freno de la actividad neuronal. En determinadas condiciones fisiopatológicas, puede contribuir paradójicamente al inicio o propagación de la crisis. Durante muchas crisis focales se observa una activación intensa y sincronizada de interneuronas GABAérgicas que, en lugar de contener la descarga, puede favorecerla cuando el manejo intracelular del Cl^- está alterado. En estas circunstancias, la activación del receptor GABAA_{AA} deja de ser hiperpolarizante y adquiere un efecto despolarizante, facilitando la sincronización neuronal y la transición al estado ictal (6).

Disfunción de los receptores GABAérgicos

La disfunción de los receptores GABAérgicos constituye un mecanismo central en la transición desde un estado de estabilidad neuronal hacia uno epiléptico. En muchas crisis focales, los receptores GABAA_{AA} dejan de generar una respuesta inhibitoria eficaz debido a alteraciones en el gradiente de Cl^- , transformando la acción del GABA en una señal despolarizante. Este fenómeno no implica necesariamente pérdida de receptores ni ausencia de actividad inhibitoria, sino una reconfiguración funcional del efecto del GABA sobre la red neuronal. Como consecuencia, la activación de GABAA_{AA}, que fisiológicamente limitaría la excitabilidad, puede facilitar la sincronización de poblaciones neuronales y contribuir al inicio de la descarga ictal (6).

Alteraciones en la síntesis y recaptación de GABA

La eficacia de la inhibición GABAérgica depende no solo de la función de sus receptores, sino también de la síntesis, liberación, degradación y recaptación adecuadas del neurotransmisor. La producción de GABA por glutamato descarboxilasa (GAD) y su recaptación mediante transportadores como GAT-1 son procesos esenciales para mantener niveles apropiados de inhibición sináptica. La reducción en la disponibilidad de GABA, la recaptación ineficiente o un metabolismo acelerado debilitan la neurotransmisión inhibitoria y aumentan la vulnerabilidad de la red a la hiperexcitabilidad (22).

Diversos modelos de epilepsia muestran alteraciones en la recaptación presináptica y somatodendrítica, lo que compromete el reciclaje del neurotransmisor y modifica tanto la cantidad disponible como la duración e intensidad de la inhibición. Por ello, la disfunción en la síntesis y recaptación del GABA representa un componente bioquímico relevante en la predisposición a crisis epilépticas (22).

Efectos de la modulación GABAérgica en la excitabilidad neuronal

La modulación del sistema GABAérgico influye de forma decisiva sobre la excitabilidad neuronal. Cuando el GABA conserva su efecto hiperpolarizante, contribuye a limitar la propagación de descargas y a estabilizar la red. Sin embargo, cuando el gradiente de Cl^- se encuentra alterado, incluso pequeñas variaciones en la intensidad o duración de la señal GABAérgica pueden generar efectos despolarizantes capaces de

sincronizar neuronas y desencadenar actividad patológica. En este contexto, la modulación de GABAA_{AA} puede pasar de ser anticonvulsivante a proconvulsivante.

En consecuencia, cualquier intervención farmacológica o alteración fisiopatológica que modifique la cinética del receptor, su sensibilidad al GABA o la magnitud de la corriente inhibitoria puede influir significativamente en el umbral de excitabilidad neuronal y en la susceptibilidad a crisis (6).

Relaciones entre el déficit inhibitorio y aparición de crisis

La relación entre disminución de la inhibición y aparición de crisis epilépticas ha sido ampliamente documentada. En términos generales, la pérdida de eficacia de la señalización GABAérgica constituye uno de los mecanismos más consistentes en la transición del estado interictal al ictal. Cuando la inhibición no logra contrarrestar adecuadamente los aumentos de actividad excitadora, la red neuronal entra en un estado de inestabilidad que facilita la sincronización anómala.

En determinadas condiciones, esta sincronización no solo deja de ser contenida por las interneuronas inhibitorias, sino que puede ser promovida por ellas cuando su efecto se vuelve despolarizante (6). Por ello, el déficit inhibitorio no solo permite el predominio de la excitación, sino que también crea las condiciones para que pequeñas fluctuaciones sinápticas desencadenen descargas masivas. Este vínculo explica por qué la restauración del balance entre excitación e inhibición constituye uno de los principales objetivos terapéuticos en epilepsia (6).

DISCUSION

Durante la epileptogénesis se han documentado alteraciones sustanciales en la neurotransmisión inhibitoria que comprometen la eficacia funcional del sistema GABAérgico. Tanto en modelos animales como en tejido humano epileptógeno se ha descrito pérdida selectiva, disfunción o reorganización de interneuronas GABAérgicas, disminución de la síntesis de GABA, cambios en la expresión y distribución de transportadores responsables de su recaptación, así como alteraciones cuantitativas y cualitativas de los receptores inhibitorios (11). En conjunto, estas modificaciones reducen la capacidad de las redes neuronales para limitar la excitabilidad sináptica y favorecen la transición hacia estados de hiperexcitabilidad sostenida.

Además, las células gliales, en particular los astrocitos, desempeñan un papel crítico en este proceso. La disfunción glial altera la homeostasis del microambiente sináptico al comprometer la depuración de neurotransmisores, la recaptación de GABA y glutamato, la regulación del K^+ extracelular y el acoplamiento metabólico

neurona-glía, contribuyendo de manera directa al desequilibrio entre excitación e inhibición (E/I) y a la facilitación de actividad epileptiforme (27). Por ello, la epileptogénesis no debe entenderse exclusivamente como un fenómeno neuronal, sino como una alteración de red que involucra neuronas inhibitorias, células gliales y la arquitectura sináptica en su conjunto.

El efecto inhibitorio del GABA es fundamental para contener la excitabilidad neuronal y prevenir la generación de descargas sincronizadas patológicas. Sin embargo, cuando alguno de los componentes del sistema GABAérgico se encuentra alterado, se facilita tanto el desarrollo como el mantenimiento de estados epilépticos (26). En los últimos años se ha incrementado la identificación de variantes genéticas en genes que codifican subunidades del receptor GABAA_{AA}, asociadas con un amplio espectro de epilepsias y encefalopatías epilépticas (27). Estas variantes pueden modificar la función del receptor mediante distintos mecanismos: alteración de la conductancia iónica, cambios en la sensibilidad al GABA, modificación de la cinética de

apertura y cierre del canal, alteración de la modulación alostérica, defectos en el ensamblaje pentamérico o fallos en el tráfico y estabilización del receptor en la membrana.

Estudios recientes han demostrado que varias de estas variantes patogénicas inducen pérdida de función por defectos de plegamiento, ensamblaje y proteostasis, lo que conduce a retención intracelular y degradación prematura de las subunidades antes de que el receptor alcance la membrana plasmática (26). En consecuencia, la inhibición sináptica se debilita no solo por una reducción en el número de receptores funcionales, sino también por alteraciones en la calidad estructural y biofísica de los receptores que sí logran expresarse. Así, la disfunción GABAérgica no debe interpretarse únicamente como un problema de disponibilidad de neurotransmisor o de densidad receptorial, sino también como una alteración en la integridad molecular del sistema inhibitor.

Desde el punto de vista terapéutico, el fortalecimiento de la neurotransmisión GABAérgica continúa siendo un eje central en el tratamiento de la epilepsia, ya que muchos fármacos antiepilépticos ejercen sus efectos potenciando la función de los receptores GABAA_{AA} o inhibiendo la degradación y recaptación del GABA, con la consiguiente reducción de la excitabilidad neuronal (26). No obstante, un enfoque más reciente y prometedor es el uso de chaperonas farmacológicas dirigidas a restaurar la proteostasis de variantes patológicas del receptor GABAA_{AA}. Se ha demostrado que ciertos moduladores alostéricos positivos pueden

mejorar el plegamiento, ensamblaje, tráfico a membrana y expresión funcional de receptores mutados, además de reducir su degradación intracelular (26). Este hallazgo sugiere que, más allá de aumentar la disponibilidad de GABA o potenciar receptores intactos, podría ser posible rescatar receptores estructuralmente alterados y restaurar parcialmente la inhibición sináptica, abriendo la posibilidad de terapias personalizadas para epilepsias genéticas.

Sin embargo, la respuesta a estas estrategias depende de múltiples variables, entre ellas el tipo de mutación, la subunidad afectada, el contexto funcional de la red neuronal, el estado de las células gliales, el pH extracelular, la homeostasis iónica y el grado de remodelado sináptico. En este sentido, un déficit inhibitor sostenido compromete de forma progresiva la capacidad del cerebro para contener la excitación y prevenir la sincronización patológica, facilitando la transición desde actividad neuronal fisiológica hacia descargas epileptiformes recurrentes.

De manera particular, la pérdida progresiva o el funcionamiento anómalo de interneuronas GABAérgicas, junto con la disfunción glial, incrementa la vulnerabilidad de determinadas regiones cerebrales a la hiperexcitabilidad, especialmente después de insultos como traumatismo, infección o estrés metabólico, así como durante periodos críticos de plasticidad neuronal (27). Por ello, un déficit inhibitor no corregido no solo constituye un factor precipitante de crisis, sino también un mecanismo de mantenimiento y progresión de la epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benarroch EE. Inhibitory amino acid neurotransmission and synaptopathies. In: Benarroch EE. *Medical neurosciences: organized by neurologic systems and levels*. New York: Oxford University Press; 2021. p. 317-336. Disponible en: <https://academic.oup.com/book/30626/chapter/258987728>
2. Fu X, Wang YJ, Kang JQ, Mu TW. GABAA_{AA} receptor variants in epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy* [Internet]. Brisbane: Exon Publications; 2022. p. 95-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580621/>
3. Joshi S, Kapur J. Excitatory transmission in status epilepticus. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024. p. 1449-1466. Disponible en: <https://academic.oup.com/book/57972/chapter/476213027>
4. Kaila K, Trevelyan A, Raimondo J, Ala-Kurikka T, Huberfeld G, Avoli M, et al. GABAA_{AA}-receptor signaling and ionic plasticity in the generation and spread of seizures. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024. p. 111-142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609823/>
5. McMoneagle E, Zhou J, Zhang S, Huang W, Josiah SS, Ding K, et al. Neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 as a promising drug target for epilepsy treatment. *Acta Pharm Sin B*. 2024;45(1):1-22. doi:10.1038/s41401-023-01149-9
6. Dossi E, Huberfeld G. GABAergic circuits drive focal seizures. *Neurobiol Dis*. 2023;180:106102. doi:10.1016/j.nbd.2023.106102
7. Leitch B. Parvalbumin interneuron dysfunction in neurological disorders: focus on epilepsy and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5549. doi:10.3390/ijms25105549
8. Tipton AE, Russek SJ. Regulation of inhibitory signaling at the receptor and cellular level; advances in our understanding of GABAergic neurotransmission and the mechanisms by

- which it is disrupted in epilepsy. *Front Synaptic Neurosci.* 2022;14:914374. doi:10.3389/fnsyn.2022.914374
9. Feng Y, Wei ZH, Liu C, Li GY, Qiao XZ, Gan YJ, et al. Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. *Seizure.* 2022;101:22-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35850019/>
 10. Müller J, Timmermann A, Henning L, Müller H, Steinhäuser C, Bedner P. Astrocytic GABA accumulation in experimental temporal lobe epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:614923. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.614923/full>
 11. Absalom NL, Lin SXN, Liao VWY, Chua HC, Møller RS, Chebib M, et al. GABAA_{AA} receptors in epilepsy: elucidating phenotypic divergence through functional analysis of genetic variants. *J Neurochem.* 2024;168(12):3831-3852. doi:10.1111/jnc.15932
 12. Shao LR, Janicot R, Stafstrom CE. Na⁺/K⁺-ATPase functions in the developing hippocampus: regional differences in CA1 and CA3 neuronal excitability and role in epileptiform network bursting. *J Neurophysiol.* 2021;125(1):1-11. doi:10.1152/jn.00453.2020
 13. Rideaux R, Ehrhardt SE, Wards Y, Filmer HL, Jin J, Deelchand DK, et al. On the relationship between GABA⁺ and glutamate across the brain. *Neuroimage.* 2022;257:119273. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119273
 14. Ochoa-de la Paz LD, Gúlias-Cañizo R, D'Abril Ruíz-Leyja E, Sánchez-Castillo H, Parodi J. The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Rev Mex Neuroci.* 2021;22(2):67-76. doi:10.24875/RMN.20000050
 15. Andersen JV. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances. *J Neurochem.* 2025;169(3):e70029. doi:10.1111/jnc.70029
 16. Chen C, Tsai SY, Tahamata VM, Chuang YH, Cheng Y, Fan YT. Decoding the brain's excitatory-inhibitory metabolite balance in relation to sensory responsivity and autistic traits. *Neuroimage.* 2025;320:121470. doi:10.1016/j.neuroimage.2025.121470
 17. Zhu L, Wang Z, Gao L, Chen X. Unraveling the potential of γ -aminobutyric acid: insights into its biosynthesis and biotechnological applications. *Nutrients.* 2024;16(16):2760. doi:10.3390/nu16162760
 18. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA_{AA} receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):123. doi:10.1186/s43141-021-00224-0
 19. Valverde Alfaro E. Receptores GABA. *Cúpula* [Internet]. Costa Rica: Biblioteca Nacional en Salud y Seguridad Social (BINASSS); [citado 2026 Mar 21]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v24n1-2/art2.pdf>
 20. Liu R, Wang J, Liang S, Zhang G, Yang X. Role of NKCC1 and KCC2 in epilepsy: from expression to function. *Front Neurol.* 2020;10:1407. doi:10.3389/fneur.2019.01407
 21. De Cabo de la Vega C, Villanueva Hernández P, Prieto Martín A. Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitora y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol.* 2006;42(3):159-168. doi:10.33588/rn.4203.2005674
 22. Perucca E, Bialer M, White HS. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system. *CNS Drugs.* 2023;37(9):755-779. doi:10.1007/s40263-023-01027-2
 23. San-Juan D, Rodríguez-Méndez DA. Epilepsy as a disease affecting neural networks: a neurophysiological perspective. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(2):114-123. doi:10.1016/j.nrleng.2020.06.016
 24. Bod R, Tóth K, Essam N, Tóth EZ, Erőss L, Entz L, et al. Synaptic alterations and neuronal firing in human epileptic neocortical excitatory networks. *Front Synaptic Neurosci.* 2023;15:1233569. doi:10.3389/fnsyn.2023.1233569
 25. Chen Y, Hu J, Zhang Y, Peng L, Li X, Li C, et al. Epilepsy therapy beyond neurons: unveiling astrocytes as cellular targets. *Neural Regen Res.* 2026;21(1):23-38. doi:10.4103/NRR.NRR-D-24-01035
 26. Richardson RJ, Petrou S, Bryson A. Established and emerging GABAA_{AA} receptor pharmacotherapy for epilepsy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1341472. doi:10.3389/fphar.2024.1341472
 27. Guazzi M, Striano P. GABA strikes down again in epilepsy. *Ann Transl Med.* 2019;7(3):57. doi:10.21037/atm.2018.12.55
 28. Wang YJ, Seibert H, Ahn LY, Schaffer AE, Mu TW. Pharmacological chaperones restore proteostasis of epilepsy-associated GABAA_{AA} receptor variants. *Pharmacol Res.* 2024;208:107356. doi:10.1016/j.phrs.2024.107356